Tertiärer Amylalcohol

als Schlafmittel.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

C. SCHARSCHMIDT

pract. Arzt aus Strassburg.

STRASSBURG

Universitäts-Buchdr. von J. H. Ed. Heitz (Heitz u. Mündel)

Schlauchgasse, 5.

1887.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Jolly.**

Tertiärer Amylalcohol als Schlafmittel.

Wie man beim Suchen nach neuen antipyretischen Mitteln sein Augenmerk darauf richtet, Körper zu erhalten, die, frei von jeder Nebenwirkung, nur die Temperatur herabzusetzen bestimmt sind, so ist man bestrebt als Hypnotica Mittel zu finden, die in geeigneten Dosen nur das Grosshirn lähmen und in Folge dessen Schlaf herbeiführen. Da die gechlorten Verbindungen aus der Alcoholgruppe weit stärker herzlähmend wirken und den Gefässtonus erheblicher herabsetzen, als die halogenfreien Aether, Alcohole, Aldehyde etc., so wird theoretisch die Kategorie der halogenfreien Verbindungen geeignete Schlafmittel liefern.

In der That konnte man bald, ausgehend von diesem Gesichtspunct, dem Chloral das Paraldehyd als halogenfreies Hypnoticum entgegenstellen. Nachdem Cervello[1] 1883 seine auf Anregung von Prof. Schmiedeberg ausgeführten Untersuchungen über die Wirkung des Paraldehyds veröffentlicht hatte,

[1] Ueber die physiolog. Wirkung des Paraldehyds. Archiv für exp. Pharmakologie. 1883.

folgten in kurzer Zeit von den verschiedensten Seiten ausgedehnte Beobachtungen über die klinisch-therapeutische Wirkung des Paraldehyds.[1]

Ist der Umstand, dass der eigenthümliche Geruch und Geschmack des Paraldehyds oft Anlass zu Klagen von Seiten der Patienten werden, und dass der Geruch selbst nach einer Nacht nicht aus der Exspirationsluft des Kranken und aus dem Krankenzimmer verschwindet, als Uebelstand zu bezeichnen, so ist entschieden ein Nachtheil die Gewöhnung an das Mittel bei länger dauernder Verabreichung, so dass die Maximaldosis, die man nicht ohne Gefahr überschreitet, für die Schlafwirkung unzureichend wird.

Es war daher die Indication gegeben nach weiteren Schlafmitteln zu forschen, sei es, um Körper zu erhalten, die frei sind von jenen Missständen, sei es auch nur, um bei der Darreichung von Hypnoticis einen Wechsel eintreten zu lassen.

Im Jahre 1885 wies Prof. Schmiedeberg[2] auf das Urethan als Schlafmittel hin. Die Urethane sind Carbaminsäure-Ester, also Amidoverbindungen. Bei letzteren wird aber die narkotische Wirkung der Kohlenwasserstoffgruppe auf das Gehirn durch den überwiegend erregenden Einfluss der Amidogruppe auf die Functionscentren des verlängerten Marks zurückgedrängt. In der That wird auch bei grösseren Gaben die gewünschte Wirkung vermisst.

[1] Vgl. bezüglich der Litteratur: Die therapeutische Anwendung des Paraldehyds von Lindner. Inaug. Dissertat. Strassburg 1884.

[2] Schmiedeberg: Ueber die pharmak. Wirkungen und die therap. Anwendung einiger Carbaminsäure-Ester. Arch. f. exp. Path. und Pharmak. XX 1885.

Dagegen findet Kraepelin[1] ausser der längeren Dauer seiner Wirkung in der geringen Belästigung des Kranken durch Geschmack und Geruch einen grossen Vorzug des Urethans vor dem Paraldehyd. Doch sah sich Kraepelin selbst gezwungen, bei sehr grosser Erregung, bei der grössere Dosen nöthig gewesen wären, wie bei Manie und Delirium tremens, zum Paraldehyd zu greifen, da sich das Urethan hiebei unwirksam erwies.

Aehnliche Resultate wurden in der Klinik des Herrn Prof. Dr Jolly erhalten, in welcher die ersten therapeutischen Versuche mit dem Urethan angestellt worden sind. Hier hat sich das Mittel nur bei einfacher Schlaflosigkeit bei ruhigen Kranken in kleinen und mittleren Dosen sehr gut bewährt, während es bei Aufregungszuständen weniger wirksam war.

So haben also das Chloral, das Paraldehyd und die Urethane ihre Licht- und Schattenseiten. Das ideale Schlafmittel bleibt vor der Hand ein pium desideratum.

Vor Kurzem hat Prof. v. Mering auf der XII Wanderversammlung südwestdeutscher Neurologen und Irrenärzte am 11. und 12. Juni 1887 zu Strassburg in einem Vortrage: «Ueber das Amylenhydrat als neues Schlafmittel» Mittheilungen gemacht über ein neues Hypnoticum, mit dessen Wirkungen er sich bereits seit längerer Zeit beschäftigt hatte.

[1] E. Kraepelin: Zur Wirkung des Urethans. Neurolog. Centralblatt V, 5. 1886. — Vgl. auch: Hübner u. Sticker: Zur hypnotischen Wirkung der Urethane. Deut. med. Wochenschr. XI, 1886, die weniger günstige Resultate erzielten.

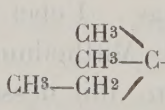
Vor zwei Jahren hat nämlich dieser Forscher gemeinsam mit Thierfelder[1] die Ergebnisse über Untersuchungen, das Verhalten der tertiären Alcohole im Organismus betreffend, veröffentlicht.

Schon damals trat die hypnotische Wirkung des tertiären Amylalcohols hervor. Weitere Versuche mit dem Mittel erfüllten in hohem Maasse die gehegten Erwartungen. Seine diesbezüglichen Resultate hat von Mering in den therapeutischen Monatsheften von Liebreich[2] bekannt gemacht.

Auf Veranlassung von Mering's wurden nun auch in der psychiatrischen Klinik des Herrn Prof. Dr Jolly Versuche mit dem neuen Hypnoticum angegestellt, welche ebenfalls sehr günstige Resultate ergaben und über welche im Folgenden berichtet werden soll.

Ehe ich jedoch zu den therapeutisch-klinischen Beobachtungen übergehe, soll das Wesentlichste über die chemische Stellung und die physiologischen Eigenschaften des Amylenhydrats berichtet werden.

Das Amylenhydrat ist ein einsäuriger Alcohol, mit der Formel $C^5H^{12}O$, resp. $C^5H^{11}—OH$, also ein Amylalcohol. Die nähere Zusammensetzung ergiebt die Constitutionsformel:



[1] Thierfelder u. v. Mering: Das Verhalten der tertiären Alcohole im Organismus. Zeitschrift f. physiolog. Chemie 1885. Bd. IX. Heft 4 u. 5.

[2] J. v. Mering: Das Amylenhydrat, ein neues Schlafmittel und dessen Anwendung in der Medicin. Therap. Monatshefte von Liebreich. Heft VII. 1887.

Die Gruppe C—OH characterisirt die tertiären Alcohole; daher ist Amylenhydrat tertiärer Amylalcohol. Nach der Nomenclatur, die Kolbe eingeführt hat, ist die wissenschaftliche Bezeichnung des Amylenhydrats: Dimethyl-Aethylcarbinol.

Was die Darstellung des Schlafmittels betrifft, so wird dasselbe in letzter Instanz aus dem Fuselöl gewonnen, indem aus demselben Amylen dargestellt und dieses mit dem doppelten Volumen verdünnter Schwefelsäure (gleiche Theile Wasser und Schwefelsäure) geschüttelt wird. Die entstandene Amylschwefelsäure zerfällt bei der Destillation mit Wasser oder verdünnten Alkalien zu Schwefelsäure und tertiärem Amylalkohol. Der chemische Vorgang wird durch folgende beide Formeln klar:

1) $\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\!\!>\!C = CH—CH^3 + SO^2\!\!<\!\!\begin{matrix}OH\\OH\end{matrix} = SO^2\!\!<\!\!\begin{matrix}O—C\\OH\end{matrix}\!\!>\!\!\begin{matrix}(CH^3)^2\\CH^2—CH^3\end{matrix}$

Amylen + Schwefels. = Amylschwefels.

2) $SO^2\!\!<\!\!\begin{matrix}O—C\\OH\end{matrix}\!\!>\!\!\begin{matrix}(CH^3)^2\\CH^2—CH^3\end{matrix} = SO^4H^2 + \begin{matrix}(CH^3)^2\\CH^3—CH^2\end{matrix}\!\!>\!C—OH$

Amylschwefels. = Schwefels. + Amylenhydrat

Die Hauptsache bei der Darstellung ist die, ein Präparat zu erhalten, das frei ist von dem Ausgangsproduct, dem Fuselöl, und frei ist von Nebenproducten, da sonst die Wirkung gestört wird und üble Nachwirkungen entstehen. Ein reines Präparat, das für unsere Versuche verwendet wurde, liefert die chemische Fabrik von Kahlbaum in Berlin, während Präparate aus anderen Bezugsquellen Nachtheile aufwiesen in Folge von Verunreinigungen.

Das Amylenhydrat oder der tertiäre Amylalcohol

ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von eigenthümlichem, ätherischem Geruch und scharfem, bitterem Geschmack, hat ein spec. Gewicht von 0,81, siedet bei 100° C., mischt sich in jedem Verhältniss mit Alcohol und mit 7—8 Theilen Wasser. Mit dem Paraldehyd theilt es die Eigenschaft bei höherer Temperatur ein geringeres Lösungsvermögen mit Wasser zu besitzen. Denn bei 15° C. lösen sich 15,7 gr, bei 20° C. dagegen nur 14,0 gr in 100 gr Wasser.

Um die physiologischen Eigenschaften zu prüfen, sind von Prof. v. Mering zahlreiche Versuche an Fröschen, Kaninchen und Hunden angestellt worden. Bei Fröschen trat nach 0,06—0,1 gr, bei Kaninchen nach 2—3 gr, bei Hunden nach 5—6 gr tiefer Schlaf mit Erlöschen der Reflexthätigkeit ein. Der Schlaf dauerte 8—10 Stunden. Der Herzschlag blieb kräftig, die Pulsfrequenz zeigte nur eine geringe Abnahme, der Blutdruck, mit dem Quecksilbermanometer gemessen, sank nicht. Die Respirationsfrequenz zeigte eine Verminderung, entsprechend derjenigen im physiologischen Schlafe. Erst nach sehr grossen Dosen trat der Tod ein in Folge von Respirationslähmung. Nach dem Erwachen war das Allgemeinbefinden nie gestört. v. Mering fasst die Resultate seiner Versuche in folgenden Worten zusammen:

«Die Wirkung des Amylenhydrats erstreckt sich in mittleren Gaben vorzugsweise auf das Grosshirn, in grösseren Gaben wird das Rückenmark und die Medulla oblongata afficirt: die Reflexe verschwinden, die Athmung sistirt und zuletzt erfolgt Herzstillstand.»

Was das Schicksal des Amylalcohols im menschlichen Organismus betrifft, so wird er zum grössten Theil zu CO^2 und H^2O verbrannt, während er bei Kaninchen und Hunden mit Glycuronsäure gepaart im Harn wieder erscheint.

Ich komme nun zu den therapeutisch-klinischen Beobachtungen.

v. Mering selbst hat das Mittel bei circa 60 Kranken in 350 Versuchen angewendet. Es handelte sich hierbei um Schlaflosigkeit in Folge von Nervosität, geistiger Anstrengung, in der Reconvalescenz, bei Anaemie, Phthise und fieberhaften Krankheiten (Typhus, Gelenkrheumatismus), je einmal um Dementia paralytica, Manie, Delirium tremens und senile Aufregung.

Nur in 4 Fällen war die Wirkungsweise mangelhaft. Sonst trat nach Gaben von 3—5 gr im Verlauf einer Stunde ruhiger Schlaf ein, der 6—10 Stunden dauerte und ohne üble Nachwirkungen war, vorausgesetzt, dass reines Material zur Verwendung kam.

In der hiesigen psychiatrischen Klinik sind zum ersten Mal im Januar 1887 Versuche mit dem neuen Schlafmittel gemacht worden.

Dieselben wurden fortgesetzt bis zum jetzigen Augenblick und zugleich Controlversuche mit den übrigen Schlafmitteln, Chloral, Paraldehyd und Urethan ausgeführt. Ich selbst habe vom 21. Juni ab die Beobachtungen genauer registrirt. Das Mittel ist bei 80 Kranken in 1050 Einzelversuchen geprüft worden.

Zunächst soll die Frage erörtert werden, wie der

Amylalcohol verabreicht wird. Im Anfange wurde der Versuch gemacht, den Amylalcohol, entsprechend seiner Eigenschaft, sich mit Alcohol in jedem Verhältniss zu mischen, zusammen mit Rhum oder Cognac zu geben. Als Geschmackscorrigens diente Syrup. cort. Aurantii. Diese Art der Vorschrift hat sich nicht bewährt. Denn die Dosirung wird eine ungenaue dadurch, dass der Syrupzusatz gewissermassen eine Ausfällung des Amylalcohols bewirkt. Ausserdem schmeckt das Ganze sehr scharf, und brennend. Denn das Excipiens selbst ist sehr alcoholisch und scharf, und wirkt, da doch immer eine angemessene Quantität Cognac genommen wird, unter Umständen nachtheilig.

Dann hat Prof. Dr Jolly den Cognac ersetzt durch Rothwein und eine genaue Dosirung dadurch erreicht, dass der Schlaftrunk für jeden einzelnen Kranken im Augenblick der Verabreichung zubereitet wird.

Es wird nämlich ein bestimmtes Volumen Amylalcohol z. B. 3,4 oder 5 Cbcm. in einem Messgläschen, das nach Tropfen graduirt ist, also 60, 80 oder 100 gtt. abgemessen, diese Volumsmenge mit 2-3 Esslöffeln Rothwein gemischt und das Ganze mit 1-2 Theelöffeln Zucker versetzt. Die Gewichtsmenge des dispensirten Amylalcohols ist darnach ganz genau; denn da das spec. Gewicht des Amylalcohols 0,8 beträgt, entsprechen die 3 resp. 4 und 5 cbcm. einem Gewicht von 2,4 gr resp. 3,2 gr und 4,0 gr. In einer Receptformel würde man also schreiben:

Rp.

Amylenhydrati	2,4 — 4,0
Vini rubri	30,0 — 40,0
Sacch. albi	4,0 — 10,0

M. D. S. Auf einmal zu nehmen.

v. Mering hat nach vielfachem Ausprobiren den Vorschlag gemacht, den Amylalcohol in Wasser zu lösen und als Corrigens Extractum liquiritiae hinzuzufügen.

Einmal bleibt bei diesem Zusatz der Amylalcohol gelöst, andrerseits schmeckt das Ganze relativ gut, indem der Geschmack des Amylalcohols von allen Corrigentien am besten durch Ext. liquiritiae verdeckt wird.

Die Vorschrift nach v. Mering lautet:

Rp.

Amylenhydrati	6,0 — 8,0
Aq. destillat.	50,0 — 60,0
Extr. liquirit.	8,0 — 10,0

M. D. S. Abends vor dem Schlafengehen die Hälfte zu nehmen.

Nach dieser Vorschrift kann man natürlich auch grössere Mengen dispensiren, ohne den Nachtheil einer ungenauen Dosirung. Die Kranken selbst geben bald der einen, bald der anderen Form der Darreichung den Vorzug.

Die einen bezeichnen den Schlaftrunk, sei es mit Wein oder mit Extr. liq., als scharf, die anderen als bitter, wieder andere als brennend; andere trinken das Schlafmittel ohne jede Bemerkung und eine Miene zu verziehen.

In Bezug auf den Geruch und Geschmack wird fast durchweg dem Amylalcohol der Vorzug vor dem Paraldehyd eingeräumt, jedoch nicht vor dem Chloral oder Urethan.

Neuerdings kommt das Amylenhydrat in Gelatinekapseln à 1,0 gr. in den Handel. Hierbei ist natürlich der Amylalcohol den Geruchs- und Geschmacksorganen vollständig entzogen; erst wenn die Kapseln im Magen gelöst sind, erfolgt einige Male Aufstossen. Nur dürfte bei Geisteskranken der Amylalcohol in dieser Form noch schwieriger als in Mixtur, ja in den meisten Fällen unmöglich darzureichen sein.

Es bleibt dann für die Praxis noch eine Zuflucht übrig: die Application des Schlafmittels per Klysma, was besonders bei widerstrebenden Kranken indicirt ist. Dasselbe wurde in der Klinik wiederholt nach folgender Ordination angewendet:

Rp.
Amylenhydrati 3 — 5,0
Mucilag. Gummi arab.
Aq. destill. aa 25,0
M. D. S. Zum Klystier.

Oder:

Rp.
Amylenhydrati 3,0 — 5,0
Decoct. Althaeae 40,0
Aq. destill. 20,0
M. D. S. Zum Klystier.

Die angewandten Dosen bewegen sich zwischen 1,6 gr und 5,6 gr. Nur einmal wurden 6,0 gr

Amylalcohol gegeben. Als mittlere Gabe sind 3,0 - 4,0 gr, als geringe 1,6 gr - 2,6 gr, als höhere 4,8 - 5,0 und als höchste 6,0 gr angesetzt worden.

Die folgenden Tabellen mögen zur Uebersicht über die Anzahl der Fälle und über die Art der Wirkung bei verschiedener Dosirung dienen. Unter guter Wirkung verstehen wir dabei einen ungestörten, erquickenden Schlaf von 5 - 7 Stunden Dauer. Zur mässigen Wirkung zählten wir die Fälle, bei denen der Schlaf erst spät eintrat, wiederholt unterbrochen wurde oder nur etwa 3 - 4 Stunden dauerte.

I.

Dosis 1,6 gr — 2,6 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	352	45	24	421
Procent-verhältniss	83,6 %	10,7 %	5,7 %	

II.

Dosis 3,2 gr — 4,0 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	496	83	20	599
Procent-verhältniss	82,8 %	13,8 %	3,4 %	

III.

Dosis: 4,8 — 5,0 gr.

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	21	10	0	31
Procentverhältniss	67,7 %	32,3 %		

Bei den Versuchen hat sich kein Kranker als absolut immun gegen Amylalcohol erwiesen, indem entweder bei Fortsetzung des anfänglichen Dosis oder bei Steigerung derselben sich früher oder später Schlaf einstellte.

Wie aus dem Vergleich der entsprechenden Abtheilungen der 3 Gruppen unter einander ersichtlich ist, nimmt das Procentverhältniss der guten Wirkung und des Misserfolges mit steigender Dosis ab, das Procentverhältniss der mässigen Wirkung dagegen zu. Diese Thatsache findet ihre Erklärung in der anfänglichen Anordnung der Versuchsreihen.

Es ist nämlich im Beginne stets, bei den leichteren wie bei den schwersten Formen psychischer Erkrankungen und Schlaflosigkeit, mit den kleineren Gaben angefangen worden. Blieb der Erfolg aus, so wurde die Dosis erhöht, bis schliesslich das Maximum von 5,6 gr erreicht wurde.

Es ist daher bei der ersten Gruppe die Zahl der negativen Wirkung am grössten. In der zweiten Gruppe nimmt diese ab zu Gunsten der mässigen

Wirkung. In der dritten endlich war das Resultat kein Mal negativ, dagegen hat das Procentverhältniss der guten Wirkung, entsprechend der Resistenz der schwereren Fälle, noch mehr abgenommen als in der zweiten Gruppe im Vergleich zur ersten. Beide Factoren haben zur Steigerung des Procentverhältnisses der mässigen Wirkung beigetragen.

Ungünstiger, als sonst, fielen die Resultate mit den übrigen Schlafmitteln, besonders mit Chloral und Paraldehyd, aus, die zur Controle bei denselben Kranken angewendet wurden, welche Amylalcohol erhalten hatten.

Besonders bei den höheren Gaben stellte sich in Bezug auf den Misserfolg ein Unterschied ein zum Nachtheil für Chloral und Paraldehyd, was in gewissem Widerspruch steht mit den früheren Erfahrungen (wo jedoch Chloral in noch grösseren Gaben als jetzt für zulässig gehalten wurde).

Den Beweis liefern die folgenden Tabellen, die nach denselben Gesichtspuncten zusammengestellt sind, wie oben.

Chloral.

I.

Dosis 1,0 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	19	13	1	31
Procentverhältniss	61,3 %	42 %	0,7 %	

II.

Dosis 1,5 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	160	31	17	208
Procent-verhältniss	76,9 %	15 %	8,1 %	

III.

Dosis 2,0 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	132	40	10	182
Procent-verhältniss	72,6 %	22 %	5,4 %	

Paraldehyd.

I.

Dosis 5,0 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	15	5	0	20
Procent-verhältniss	75 %	25 %		

II.

Dosis 7,5 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	153	26	15	194
Procent-verhältniss	78 %	13,4 %	8,6 %	

III.

Dosis 10,0 gr

	gute Wirkung	mässige Wirkung	keine Wirkung	Summa
Zahl der Fälle	132	30	8	165
Procent-verhältniss	76,8 %	18,1 %	5,1 %	

Mit Urethan ist nur eine kleinere Anzahl von Versuchen ausgeführt worden. Hierbei blieben Gaben von 3,0 gr durchweg unwirksam. Erst bei 5,0 gr stellte sich ein wechselnder Erfolg ein. Damit stimmen auch die Ergebnisse anderer Versuche.

Nach Angaben der Kranken selbst war im Allgemeinen der Schlaf auf 1,6 gr Amylalcohol so gut, wie auf 5,0 gr Paraldehyd, und auf 2,4—3,2 gr Amylalkohol ebenso gut wie auf 7,5 gr Paraldehyd, oft auch ausgesprochen besser. Die Wirkung von 1,0—1,5 gr Chloral war fast stets ungünstiger als die von 2,4—3,2 gr Amylalcohol.

Bei kleineren Gaben war der Schlaf nicht so tief und fest wie bei grösseren. Bei einer Dosis von 1,6—2,4 gr wachten die Kranken auch bei vorsichtiger Berührung oft auf, während bei grösseren Gaben dies viel seltener vorkam.

Die Resorption des Amylalcohols vom Darmtractus, sei es vom Magen, sei es vom Mastdarm aus, erfolgt ziemlich schnell. Denn in vielen Fällen trat schon nach 5-10 Minuten Schlaf ein. Bei etwas aufgeregteren und unruhigen Kranken dauerte die Hypnotisirung 20-30 Minuten, bei Maniakalischen $^1/_2$-1 Stunde.

Schädliche Wirkungen auf den Organismus konnten kaum constatirt werden.

Der Digestionstractus hatte unter dem Amylalcohol nie zu leiden. Eine Belästigung desselben wie auf Chloral kommt beim Amylenhydrat nicht vor. Nur 2-3 Mal im Ganzen stellte sich Brechreiz oder Erbrechen ein, ebenso wie auf Paraldehyd. Der Appetit wurde nicht gestört, der Stuhlgang blieb in Ordnung.

Höchst selten wurden am nächsten Morgen Klagen laut über Benommenheit, Stechen und Klopfen im Kopfe. In solchen Fällen war auch ohne Amylalcohol das Allgemeinbefinden durch das primäre Leiden gestört.

Einmal fühlte sich eine Patientin wie «betrunken».

Die Secretionsverhältnisse unterliegen keiner Veränderung durch den Amylalcohol. Nur bei einigen Patienten trat starkes Schwitzen auf, besonders im Anfang der Wirkung des Schlafmittels.

Von Wichtigkeit ist die Thatsache, dass weder

die Circulations- noch die Respirationsorgane eine Beeinträchtigung durch den Amylalcohol erlitten.

Die Qualität und Quantität der Athemzüge unterschieden sich nicht von denen im normalen Schlafe. Das Athmen wurde dementsprechend ruhiger, etwas tiefer und langsamer.

Eine beliebig herausgegriffene Tabelle mag als Beleg für das Gesagte dienen, was die Frequenz anlangt. Diese wurden so angefertigt, dass die Frequenz einmal notirt wurde, wenn die Kranken eine Zeit lang im Bett gelegen hatten, bevor sie das Schlafmittel nahmen, dann 1 Stunde nach Application desselben, im Schlafe, und dann wieder am nächsten Morgen. Abnormitäten in der Qualität wurden nebenbei aufgezeichnet:

Zahl der Athemzüge in 1 Minute

	Dosis	vor dem Schlafmittel	1 St. nach d. Schlafmittel	am nächsten Morgen	Bemerkungen
1	2,4 gr	24	20	20	
2	2,4 gr	22	22	24	
3	2,4 gr	22	22	24	
4	3,2 gr	21	19	28	P. geht den ganzen Tag hin und her.
5	3,2 gr	20	18	20	
6	4,0 gr	18	18	20	
7	4,5 gr	16	16	18	
8	4,0 gr	26	20	22	
9	4,0 gr	18	16	20	Athmung etwas oberflächl. i. Schlaf.
10	4,8 gr	20	16	18	
11	5,8 gr	14	18	18	War erwacht, als gezählt, wurde und sprach.

Der Amylalcohol hat daher in arzneilichen Gaben weder eine erregende noch eine lähmende Wirkung auf das Athemcentrum. Die Pulsqualität zeigt keinen Wechsel. Pulscurven, vor und nach Application des Schlafmittels aufgenommen, differiren kaum von einander. Die Pulsfrequenz nahm, wie aus der folgenden Tabelle, die der obigen entspricht, hervorgeht, meist etwas ab, wie im normalen, ohne Schlafmittel eingetretenen Schlaf. Auffallend war nur eine Beobachtung, die an der betreffenden Kranken, einer Frau von 22 Jahren mit Stupor und Wahnideen, wiederholt gemacht wurde. Es ist dies Fall 9 der Tabelle. Bei dieser sank die Pulsfrequenz gewöhnlich von 70 auf 44 oder von 78 auf 48. Die Beobachtung, dass beim Vorrücken der Nacht die Pulsfrequenz auch ohne Schlafmittel sinkt, mag zur Aufklärung dienen. So wurden einmal um $^1/_2$ 10 Uhr 54 Pulse gezählt und 1 Stunde drauf im Schlafe nach Amylalcohol wieder 44. Die 60 Pulse (Fall 9) der folgenden Tabelle wurden etwas vor 9 Uhr und die 52 Pulse nach einer Stunde gezählt.

Pulsfrequenz in einer Minute.

	Dosis	vor dem Schlafmittel	1 St. nach d. Schlafmittel	am nächsten Morgen	Bemerkungen
1	2,4 gr	70	70	70	
2	2,4 gr	76	74	76	
3	2,4 gr	80	84	88	
4	3,2 gr	58	60	80	Geht viel auf und ab.
5	3,2 gr	82	76	80	
6	4,0 gr	118	108	116	
7	4,0 gr	62	62	72	
8	4,0 gr	76	80	88	
9	4,0 gr	60	52	68	
10	4,8 gr	72	70	76	
11	5,0 gr	76	76	90	War erwacht.

Auch die Circulationsorgane werden also bei den angewandten Dosen nicht afficirt. Das Sensorium war beim plötzlichen Erwachen mitten im Schlafe stets klar und frei.

Die Frage, ob beim Amylalcohol wie beim Paraldehyd eine Gewöhnung eintritt, kann bis jetzt weder bejaht noch verneint werden. Die längste Dauer, in der es fortgesetzt mit Erfolg angewendet wurde, umfasste in 2 Fällen 39 Tage.

In der psychiatrischen Klinik ist der Amylalcohol bei den verschiedensten Formen von Geisteskrankheiten neben Chloral, Paraldehyd und Urethan als Hypnoticum benutzt worden. Wirkte derselbe in manchen Fällen nicht als Schlafmittel, so war

seine Wirkung doch nicht zu verachten oder zu unterschätzen, da die psychische Ruhe, die er dem Kranken in solchen Fällen verschafft, schon viel werth ist.

Die 80 Fälle, in denen Amylalcohol versucht wurde, vertheilen sich auf folgende Affectionen:

12 Fälle von Melancholie zum Theil mit Stupor
5 Fälle von Melancholia agitata
13 Fälle von Dementia paralytica
Je ein Fall von angeborener, epileptischer und alcoholischer Dementia
4 Fälle von primärer Dementia
7 Fälle von Dementia senilis
7 Fälle von hallucinatorischer Verrücktheit
1 Fall von hypochondrischer Verrücktheit
1 Fall von Stupor
1 Fall von chronischem Alcoholismus mit zeitweiser Schlaflosigkeit
10 Fälle von Manie
2 Fälle von Verwirrtheit
4 Fälle von Delirium acutum
6 Fälle von Delirium tremens
Je ein Fall von Hysterie mit Schlaflosigkeit und mit Delirium
Je ein Fall von Epilepsie mit Aufregungszuständen und mit Delirium.

Bei der einfachen Melancholie genügten 1,6 - 3,2 gr Amylenhydrat, selbst in Fällen, wo vorher 1,5 gr Chloral im Stiche gelassen hatten. Diese Quantität hatte unter Umständen günstigeren Erfolg als 7,5 gr ja 10,0 gr Paraldehyd. Nur bei einer Kranken waren Klagen über Congestionen im Kopfe die con-

stanten Begleiter des Leidens, die nicht wichen, ob Paraldehyd, Chloral, Urethan oder Amylalcohol dargereicht wurden.

Grössere Gaben erforderte die Melancholia agitata. Hier garantirten erst 4,0 gr Amylalcohol einen Schlaf für die ganze Nacht. Einmal ist der Versuch gemacht worden, durch Tagesgaben auch die Unruhe und Aufregung am Tage zu bekämpfen. Es wurden wiederholt 4,0 gr in refracta dosi eingenommen. Doch war hierbei kein Erfolg zu verzeichnen. Die Patientin schlief nur des Nachts ohne ein weiteres Schlafmittel.

Bei Dementia paralytica bewährte sich der Amylalcohol sehr gut. Die apatische Form verlangte nur kleinere Mengen des Schlafmittels: 1,6-2,4 gr. Diese entsprachen in der Wirkung 5,0-7,5 gr. Paraldehyd oder 1,5 gr Chloral. Urethan war in einer Quantität von 3,0 gr. nutzlos, bei 5,0 gr wechselte die Wirkung. Aufregungszustände zwangen zum Steigen der Dosis.

In den übrigen Formen von Dementia zeigte Amylalcohol eine gleich gute Wirkung. Während bei chronischem Alcoholismus mit Schlaflosigkeit kleinere Quantitäten des Hypnoticums ausreichten, waren bei Delirium tremens durchweg grössere Gaben nöthig. 4,0-5,0 sind bei dieser Krankheit stets indicirt, wenn man eine Wirkung sehen will.

Bei Delirium acutum genügten gewöhnlich 3,2-4,0 gr. Interessant war ein Fall von Delirium acutum mit hochgradiger Aufregung und nervöser Dyspnoe, und zugleich mit chronischer Nephritis

(Faist Carl, 29 J., Maurer). Während bei diesem Manne alle bisher angewendeten Mittel schliesslich ihren Dienst versagten, sogar die Combination von Morphium (0,01) mit Chloral (2,0), schlief er die beiden folgenden Male, am 15. und 16. Februar auf 3,2 gr. Amylalcohol wenig, dagegen gut auf 4,0 gr. An den folgenden Tagen erstreckte sich die Wirkung auf die ganze Nacht und zwar ist der Patient immer rasch eingeschlafen. Als am 22. Febr. Faist bei 4,0 gr mit Unterbrechung geschlafen hatte, wurden ihm 4,8 gereicht, auf die er trotz einer Temperatur von 40,5° gut schlief. Diese Dosis reichte aus, um dem Pat. für die Zeit vom 24. Febr. bis 5. März einen Schlaf zu gewähren, der nur manchmal durch kurze Unterbrechung gestört war. Als nun das Mittel ausgesetzt wurde, verliefen die Nächte schlecht. Erst auf 4,0 gr Amylalcohol stellte sich am 9. und 10. März wieder ziemlich guter und ruhiger Schlaf ein. Chloral in Gaben von 2,0 gr vom 11.-14. März zeigte nicht die gute Wirkung wie Amylalcohol: Faist hat zum Theil nicht gut, zum Theil gar nicht geschlafen. Erst auf 4,0 gr. Amylalcohol erschien wieder Schlaf.

Ebenso interessant ist ein Fall, in dem Chloral überhaupt contraindicirt war, nämlich bei Verwirrtheit mit chronischer Nephritis und Vitium cordis (Vaudrot, 50 J., Schneider).

Periodisch stellt sich bei diesem Manne allgemeiner Hydrops ein. Die Verwirrtheit nimmt dann zu und combinirt sich mit grosser Unruhe, Aufregung und Schlaflosigkeit. Im Anfang war in

diesem Falle neben Digitalis Paraldehyd verordnet worden. Doch blieb bald der Schlaf darauf aus. Nun trat der Amylalcohol in sein Recht. Derselbe wurde vom Pat. dem Paraldehyd vorgezogen und hat bis jetzt seine gute Wirkung in Gaben von 3,2-4,8 gr entfaltet. Letztere Dosis muss in dem Stadium höchster Verwirrtheit und Aufregung gegeben werden, das sonderbarer Weise mit dem Wiedereintritt der Diurese und dem Schwinden der Oedeme zusammenfällt.

Bei Manie wurden anfangs überall kleinere Gaben von 2,4 gr. Amylalcohol versucht. Die Kranken schliefen spät ein, schliefen mit Unterbrechung oder blieben unruhig. Auf höhere Gaben von 4,0-5,0 gr. trat dagegen fast regelmässig länger dauernder Schlaf ein. Oft genug waren hier 1,5 gr. Chloral nutzlos und ebenso 7,5 gr Paraldehyd. 3,0 gr. Urethan waren ohne Wirkung, 5,0 gr brachten nicht constant Schlaf.

Die Epilepsie wurde natürlich durch Amylalcohol ebensowenig beeinflusst wie durch Paraldehyd. Dagegen wich die Schlaflosigkeit und nächtliche Unruhe auf 3,2-4,0 gr Amylalcohol.

Das Gleiche gilt von der Hysterie mit Delirium und Schlaflosigkeit.

Bei Ischias endlich waren 3,2 gr Amylalcohol nicht im Stande, Schlaf zu erzielen. Hier wäre die Combination eines Anodynums mit dem Hypnoticum indicirt gewesen; doch der Pat. schied bald aus der Klinik.

Dürfen wir aus dem Vorhergehenden die Consequenzen ziehen und in kurzen Worten die erzielten

Resultate zusammenfassen, so müssen wir sagen: Der tertiäre Amylalcohol hat sich in der psychiatrischen Praxis als Schlafmittel vorzüglich bewährt. Er kann gegenüber dem Chloral auch bei Herzkranken ohne Gefahr verwendet werden und afficirt nicht den Darmcanal. Er steht über dem Urethan, da er auch bei schwereren Aufregungszuständen Schlaf herbeiführt. Ja er darf sogar dem Paraldehyd den Rang streitig machen, da er nicht die Nachtheile des letzteren in Bezug auf Geruch und Geschmack aufweist.

Es sei mir zum Schlusse gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Jolly für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit, sowie seinen Assistenten den Herren Dr. Köppen und Dr. Kny, und dem Herrn Prof. Dr. v. Mering für das freundliche Entgegenkommen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.